

⑫ 公開特許公報 (A) 平1-153636

⑬ Int. Cl. 4

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成1年(1989)6月15日

A 61 K 31/475
9/03

A D U

7375-4C
G-7417-4C

審査請求 未請求 請求項の数 6 (全3頁)

⑮ 発明の名称 ナベルビンの非経口投与用薬剤組成物

⑯ 特 願 昭63-283516

⑰ 出 願 昭63(1988)11月9日

優先権主張 ⑱ 1987年11月13日 ⑲ フランス(F R) ⑳ 87 15686

㉑ 発 明 者 エリー・ルベール フランス国81100 カストル、ランペール、シュマン・ド
ウ・カゼール・バ (番地なし)㉒ 発 明 者 ミシエル・ボエール フランス国81100 カストル、シュマン・デ・フウルシ
ユ・オート 150

㉓ 発 明 者 セルジュ・バスカン フランス国81100 カストル、リユー・ボルレル 14

㉔ 出 願 人 ビエール・フアーブ フランス国75116 バリ、リュ・ドウ・ラ・フェザンドリ
ル・メデイカマン 125

㉕ 代 理 人 弁理士 広瀬 章一

明 細 書

1. 発明の名称

ナベルビンの非経口投与用薬剤組成物

2. 特許請求の範囲

(1) ナベルミンを安定かつ直ちに使用できる注射
用水溶液の状態とした、ナベルビンの非経口投与
用薬剤組成物。(2) 水溶性ナベルビン塩、浸透圧調整剤、抗菌性
防腐剤、および注射用蒸留水を含有する、請求項
1 記載の薬剤組成物。(3) 前記ナベルビン塩が二酒石酸塩である、請求
項 2 記載の薬剤組成物。(4) 前記浸透圧調整剤が、電解質、アミノ酸、糖
類、および／またはポリオール類から選ばれた 1
種もしくは 2 種以上の物質からなる、請求項 2 ま
たは 3 記載の薬剤組成物。(5) 前記抗菌性防腐剤が、p-ヒドロキシ安息香
酸のエステルおよび塩、ベンジルアルコール、水
銀含有化合物、クロロブタノール、および／また
はフェノールもしくはその誘導体から選ばれた 1種もしくは 2 種以上の物質からなる、請求項 2 な
いし 4 のいずれかに記載の薬剤組成物。

(6) 下記処方：

ナベルビン二酒石酸塩	13.85 mg
フェノール	5 mg
マンニトール	37.20 mg
注射用蒸留水で	1 ml

に対応する、請求項 1 ないし 5 のいずれかに記載
の薬剤組成物。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、ナベルビン(Navelbine) の非経口投
与用薬剤組成物に関する。

〔従来の技術〕

キョウチクトウ科の 1 種であるツルニチニチソ
ウ (VINCA ROSEA) のアルカロイドの抗腫瘍性に関
する研究により、ビンブラスチン(vinblastine)
およびビンクリスチン(vincristine) が有益な作
用を示すことが実証された。

ナベルビンはビンブラスチンの特に有効な誘導

体である。ナベルピン（すなわち、5'-ノルアンヒドロピンプラスチン）の合成方法は既知である（仏国特許出願公開№ 2,448,545）。

〔発明が解決しようとする課題〕

現在、癌の化学療法は、異なる毒性および作用機構を示す数種類の抗腫瘍剤（oncostatics）の併用に頼っている。また、恐らく使用した薬剤の薬効が不十分もしくは無効であることが原因で、化学療法の治療成績がよくない例が非常に多い。癌の症例の急増という現状に直面して、抗腫瘍剤の必要性が著しく高まっている。

〔課題を解決するための手段〕

ここに、本発明は、ナベルピンの非経口投与、特に静脈内投与用の薬剤組成物に関する。本発明の組成物は、ナベルピンを安定で直ちに使用できる注射用溶液の形態としたものである。

本発明にかかる特に安定な注射液は、水溶性ナベルピン塩、浸透圧調整剤（osmotic agent）、抗菌性防腐剤、および注射用蒸留水を含有する滅菌組成物により得られる。

3

ート（sodium mercurothiolate）などの水銀含有化合物、クロロブタノール、および／またはフェノールもしくはその誘導体から選ばれた1種もしくは2種以上の物質を含有する。

これらの物質は、単独でも相互に組合わせて併用してもよい。いずれの場合も、これらの物質は、有効かつ薬理学的に許容される量で使用する。すなわち、使用量の上限は各物質ごとに規定される。

防腐剤物質の適当な使用量を w/v% で例示すると、p-ヒドロキシ安息香酸誘導体は0.15%、ベンジルアルコールは1%、水銀含有化合物は0.01%、クロロブタノールやフェノール誘導体は0.5%である。

本発明で使用する抗菌性防腐剤の存在により、本発明の薬剤組成物をその製造中における予期しない細菌汚染の危険から守ることができる。さらに、防腐剤の存在により、本発明の注射液を1包装で複数回投与することができる剤形で市販することが可能となる。

また、水溶液状態のナベルピンが温度に敏感で

好ましくは、本発明で使用するナベルピンの水溶性塩は二酒石酸塩である。この有効成分の用量は、患者の状態および医師の診断によりもちろん異なるが、平均で1単位用量当たりナベルピン遊離塩基の量として10~50mgの範囲内である。

本発明の非経口注射液の浸透圧調整剤は、この注射液に血漿と実質的に等しい浸透圧を付与するものである。この浸透圧調整剤は好ましくは、塩化ナトリウムなどの電解質、グリシンなどのアミノ酸、グルコースなどの糖類、および／またはマンニトールなどのポリオール類から選ばれた1種もしくは2種以上の物質を含有する。これらの物質は、好ましくは等張濃度以下の濃度で使用する。即ち、マンニトールの使用量は約5.07% (W/V) 以下であり、グルコースの使用量は約5.05% (W/V) 以下である。

本発明の組成物の無菌性は、抗菌性防腐剤によりもたらされる。この防腐剤は好ましくは、p-ヒドロキシ安息香酸のエステルもしくは塩、ベンジルアルコール、ナトリウム・マーキュロチオレ

4

あることから、注射液の滅菌は、孔径 0.2 μm 程度の濾過膜による濾過により行うことが好ましい。

1例として、本発明の薬剤組成物は下記の処方に対応するものでよい。

ナベルピン二酒石酸塩	13.85 mg
フェノール	5 mg
マンニトール	37.20 mg
注射用蒸留水で	1 ml.

本発明の注射液の充填容器は、普通ガラスもしくは褐色ガラス製のアンプルもしくはゴム栓つきガラス瓶から選ばれたものでよい。

本発明の注射液の安定性に関する試験を行った結果を、下記の実施例に示す。また、添付の第1図~第3図は、下記時間および温度で放置後の注射液のクロマトグラムを示す。

第1図-時間0（生成直後）、

第2図-室温で6週間経過後、

第3図-40℃の温度で6週間経過後。

実施例

本発明の注射液の安定性の分析試験

5

6

下記処方：

ナベルピン二酒石酸塩	13.85 mg
フェノール	5 mg
マンニトール	37.20 mg
注射用蒸留水で	1 ml.

に対応する薬剤組成物をガラス製容器に入れて室温および40℃で6週間保存した。ナベルピンの特異的定量を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)による分析により行った。

高速液体クロマトグラフィー分析は次の要領で行った。

—装置：可変波長検出器（この場合は267 nmに設定）および自動注入器を備えた液相クロマトグラフ装置、

—リクロカート(Lichrocart) C₁₈-5 μm（メルク）
カラム：L=12 cm、

—溶離層： メタノール 800 ml
リン酸緩衝液、pH 7.5 100 ml
水 100 ml.

t = 0（注射液処方直後）ならびに室温および

40℃でt = 6週間の注射液のクロマトグラムを示す第1図～第3図から、40℃で6週間経過後の注射液のナベルピン含有量は、t = 0での初期値の97%以上を保っていることがわかる。

4. 図面の簡単な説明

第1図～第3図は、それぞれ本発明の組成物の製造直後、室温で6週間後、および40℃で6週間後の液体クロマトグラムを示す。

出願人 ビエール・ファール・メディカマン

代理人 弁理士 広 瀬 章

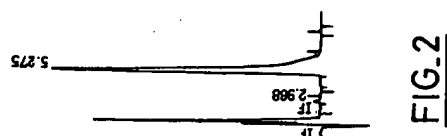


FIG. 2

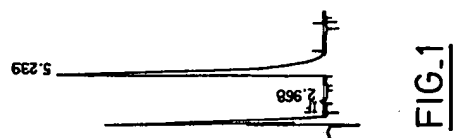


FIG. 1

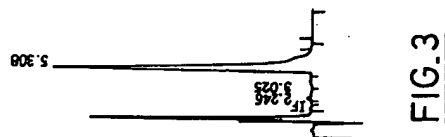


FIG. 3